

Robert Dudkowiak<sup>1</sup>, Elżbieta Poniewierka<sup>2</sup>

## Niedokrwistość w nieswoistych chorobach zapalnych jelit – etiopatogeneza, diagnostyka i leczenie

### Anaemia in inflammatory bowel disease – etiopathogenesis, diagnosis and treatment

<sup>1</sup> Zakład Dietetyki, Katedra Gastroenterologii i Hepatologii, Wydział Lekarski Kształcenia Podyplomowego, Uniwersytet Medyczny we Wrocławiu, Wrocław, Polska

<sup>2</sup> Klinika Gastroenterologii i Hepatologii, Katedra Gastroenterologii i Hepatologii, Wydział Lekarski Kształcenia Podyplomowego, Uniwersytet Medyczny we Wrocławiu, Wrocław, Polska

Adres do korespondencji: Dr n. med. Robert Dudkowiak, Klinika Gastroenterologii i Hepatologii, Uniwersytecki Szpital Kliniczny im. Jana Mikulicza Radeckiego we Wrocławiu, ul. Borowska 213, 50-556 Wrocław, e-mail: robindud@op.pl

#### Streszczenie

Niedokrwistość to najczęstsze spośród pozajelitowych powikłań nieswoistych chorób zapalnych jelit zarówno u pacjentów hospitalizowanych, jak i leczonych ambulatoryjnie. Objawy związane bezpośrednio z obniżeniem stężenia hemoglobiny, jak również następstwa deficytów żelaza, witaminy B<sub>12</sub> czy kwasu foliowego istotnie pogarszają jakość życia chorych. Zaburzenia pamięci i koncentracji, depresja czy zmienność nastroju to tylko niektóre symptomy, które mogą być konsekwencją nierozpoznanej i nieleczonej niedokrwistości. Określenie etiologii anemii w nieswoistych chorobach zapalnych jelit, która może być nie tylko następstwem utraty krwi do światła przewodu pokarmowego, ma znaczenie w wyborze odpowiedniego schematu leczenia. Prawidłowo prowadzone diagnostyka oraz monitorowanie są istotne w profilaktyce oraz rozpoznawaniu niedokrwistości. Kluczowym elementem jest wybór odpowiedniego sposobu leczenia. Decyzje dotyczące zastosowania doustnych bądź dożylnych preparatów żelaza powinny być odpowiednio uzasadnione i możliwe do zrealizowania w codziennej praktyce. Cel, do którego należy dążyć, to skuteczne leczenie niedokrwistości, które przekłada się na poprawę jakości życia pacjentów z nieswoistymi chorobami zapalnymi jelit. Poprawa komfortu życia, tak ważna dla chorych, osiągnięta jest w tym przypadku niezależnie od klinicznej aktywności choroby podstawowej. Ponadto prawidłowo prowadzone leczenie niedokrwistości powoduje optymalizację terapii, zmniejszenie częstości hospitalizacji oraz spadek częstości przetaczania krwi, a co za tym idzie – obniżenie całkowitych kosztów leczenia.

**Słowa kluczowe:** nieswoiste choroby zapalne jelit, niedokrwistość, niedobór żelaza

#### Abstract

Anaemia is the most common extraintestinal complication of inflammatory bowel diseases in both hospitalised and outpatient patients. Symptoms associated directly with reduced haemoglobin levels as well as the consequences of iron, vitamin B<sub>12</sub> or folic acid deficiency significantly impair the quality of life. Memory disorders and difficulty focusing, depression or mood swings are just some of the symptoms that can be a consequence of undiagnosed and untreated anaemia. Determination of the aetiology of anaemia in inflammatory bowel diseases, which may result not only from gastrointestinal bleeding, is important in choosing an appropriate treatment regimen. Proper diagnosis and monitoring are important in the prevention and diagnosis of anaemia. Choosing the right treatment method is the key element. Decisions regarding the use of oral or intravenous iron forms should be justified and applicable in everyday practice. The goal to be achieved is effective treatment of anaemia, which translates into improved quality of life of patients with inflammatory bowel disease. Improved comfort of life, which is so important for these patients, may be achieved regardless of the clinical activity of the underlying disease. Furthermore, proper treatment of anaemia optimises the therapy, reducing the frequency of hospitalisations and blood transfusions and, consequently, the total cost of treatment.

**Keywords:** inflammatory bowel disease, anaemia, iron deficiency

## WSTĘP

Nieswoiste choroby zapalne jelit (*inflammatory bowel disease*, IBD), do których zaliczamy wrzodziejące zapalenie jelita grubego (*ulcerative colitis*, UC) oraz chorobę Leśniowskiego–Crohna (*Crohn's disease*, CD), to przewlekłe choroby przewodu pokarmowego o złożonej, nie do końca poznanej, wieloczynnikowej etiologii, przebiegające z okresami zaostrzeń i remisji. W rozwoju stanu zapalnego istotne znaczenie przypisuje się interakcjom pomiędzy zaburzeniami immunologicznymi, predyspozycjami genetycznymi a czynnikami środowiskowymi. Głównymi objawami zgłaszanymi przez chorych z IBD są ból brzucha, biegunka oraz obecność krwi w stolcu. Manifestacje pozajelitowe mogą wystąpić ze strony niemal wszystkich narządów i układów, najczęściej jednak dotyczą stawów (np. zapalenie stawów obwodowych lub zapalenie stawów krzyżowo-biodrowych), skóry (np. rumień guzowaty lub piodermia zgorzelinowa), oczu (np. zapalenie błony naczyniowej oka lub zapalenie tęczówki) i dróg żółciowych (np. pierwotne stwardniające zapalenie dróg żółciowych)<sup>(1,2)</sup>. Zmiany te mogą stanowić pierwszy objaw nieswoistych chorób zapalnych jelit, towarzyszyć ich zaostrzeniom lub występować niezależnie od aktywności IBD. Przyjmuje się, że objawy pozajelitowe występują nawet u 36% chorych z IBD<sup>(1)</sup>. Najczęstszą manifestacją pozajelitową jest niedokrwistość, która w zależności od przyjętej definicji i przebadanej populacji może występować nawet u 74% chorych<sup>(3,4)</sup>. Niedokrwistość częściej stwierdzana jest u pacjentów hospitalizowanych niż u leczonych ambulatoryjnie (odpowiednio ~68% i ~16%). Co ważne, problem ten występuje u około 42% pacjentów w pierwszym roku od ustalenia rozpoznania IBD, a u 50% pacjentów nawraca w ciągu 10 miesięcy od zakończenia leczenia<sup>(5)</sup>. Tak duża częstość występowania niedokrwistości u chorych z wrzodziejącym zapaleniem jelita grubego i chorobą Leśniowskiego–Crohna sprawia, że anemia w IBD jest traktowana jako nieunikniony objaw choroby, przez co jest niedostatecznie diagnozowana i nieodpowiednio leczona<sup>(6,7)</sup>. Wiadomo, że niedokrwistość istotnie wpływa na funkcjonowanie osób z IBD, oddziałując na ich jakość życia i zdolność do pracy, niezależnie od aktywności choroby podstawowej<sup>(8,9)</sup>. Poza tym niedokrwistość jest częstym powodem hospitalizacji oraz przetoczeń krwi u pacjentów z IBD. Brak diagnostyki oraz efektywnego leczenia niedokrwistości w IBD powodują konieczność dożylną suplementacji preparatów żelaza i/lub transfuzji krwi, które z kolei obciążone są działaniami niepożądanymi, ryzykiem alloimmunizacji czy infekcji wirusowych<sup>(10)</sup>.

## ETIOPATOGENEZA NIEDOKRWISTOŚCI W IBD

Niedokrwistość w IBD ma charakter wieloczynnikowy, jednak najczęściej rozpoznawane jej formy wynikają z zaburzeń gospodarki żelazowej (tab. 1)<sup>(11)</sup>. Podobnie jak w populacji ogólnej, wśród chorych z IBD przeważa

<b>Częste</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Niedokrwistość z niedoboru żelaza</li> <li>• Niedokrwistość chorób przewlekłych</li> </ul>
<b>Rzadkie</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Niedobór witaminy B<sub>12</sub></li> <li>• Niedobór kwasu foliowego</li> <li>• Niedokrwistość indukowana lekami (sulfasalazyna, tiopuryny, metotreksat)</li> </ul>
<b>Bardzo rzadkie</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Wrodzone hemoglobinopatie i zaburzenia erytropoezy</li> <li>• Anemia aplastyczna</li> <li>• Zespół mielodysplastyczny</li> <li>• Hemoliza</li> </ul>

Tab. 1. Przyczyny niedokrwistości w nieswoistych chorobach zapalnych jelit<sup>(11)</sup>

niedokrwistość z niedoboru żelaza (*iron deficiency anaemia*, IDA), a następnie niedokrwistość chorób przewlekłych (*anaemia of chronic disease*, ACD)<sup>(12)</sup>. Deficyty żelaza są obserwowane u pacjentów z IBD na długo przed obniżeniem stężenia hemoglobiny i stanowią następstwo przede wszystkim niedostatecznej podaży żelaza w diecie, zaburzeń wchłaniania oraz powolnej utraty krwi przez uszkodzoną błonę śluzową jelit<sup>(13)</sup>. Izolowany deficyt żelaza, bez współistniejącej niedokrwistości, jest u chorych z IBD problemem, któremu badacze poświęcają coraz więcej uwagi<sup>(12,14)</sup>. Uważa się, że deficyt żelaza w nieswoistych chorobach zapalnych jelit występuje częściej niż niedokrwistość syderopeniczna, którą należy traktować jako końcową, jawną manifestację niedoboru tego pierwiastka w organizmie<sup>(15)</sup>. Zgodnie z aktualnymi doniesieniami niedobory żelaza mogą występować u 36–90% (średnio 45%) pacjentów z IBD<sup>(7,12,16)</sup>.

Bardzo ważnym czynnikiem wywierającym wpływ na homeostazę żelaza u chorych z IBD jest ostry lub przewlekły stan zapalny. Obecność stanu zapalnego, który w tej grupie chorych może występować nie tylko w okresie zaostrzeń choroby podstawowej, oddziałuje na gospodarkę żelazową, doprowadzając do tzw. funkcjonalnego deficytu żelaza oraz niedokrwistości chorób przewlekłych<sup>(17)</sup>. Zwiększona produkcja cytokin prozapalnych pobudza w wątrobie syntezę hepcydyny. Hepcydyna jest bezpośrednim inhibitorem białka odpowiedzialnego za transport żelaza poza komórkę, czyli ferroportyny<sup>(18)</sup>. Mechanizm działania hepcydyny wiąże się z zahamowaniem wchłaniania żelaza w dwunastnicy oraz zablokowaniem dostępu do żelaza zmagazynowanego w makrofagach układu siateczkowo-śródbłonkowego (*reticuloendothelial system*, RES). Konsekwencją działania hepcydyny jest obniżenie osoczowej puli żelaza, a tym samym zmniejszenie jego dostępności w procesie erytropoezy, co prowadzi do rozwoju niedokrwistości chorób przewlekłych<sup>(17,19)</sup>. Opisany mechanizm może współtowarzyszyć wymienionym wcześniej przyczynom deficytów żelaza u osób z IBD (krwawieniu z przewodu pokarmowego, niedostatecznej ilości żelaza w diecie, upośledzonemu wchłanianiu przez zmienioną zapalnie błonę śluzową)<sup>(20)</sup>. Dlatego też u pacjentów z chorobą Leśniowskiego–Crohna i wrzodziejącym zapaleniem jelita grubego częściej niż w populacji ogólnej niedokrwistość chorób przewlekłych

współwystępuje z niedokrwistością z niedoboru żelaza, dając obraz tzw. niedokrwistości o mieszanym charakterze, w przypadku której należy rozważyć uzupełnianie deficytów żelaza<sup>(13)</sup>.

Niedokrwistość u chorych z IBD może być również efektem niepożądanego działania stosowanych leków. Tiopuryny i metotreksat mogą się przyczyniać do uszkodzenia szpiku kostnego. Sulfasalazyna może powodować hemolizę krwinek oraz aplazję szpiku kostnego<sup>(21)</sup>. Ponadto sulfasalazyna i metotreksat zmniejszają absorpcję kwasu foliowego i pogłębiają jego niedobór w organizmie.

Izolowana postać niedokrwistości megaloblastycznej u pacjentów z IBD występuje rzadko. Zwykle ze względu na współistnienie niedoboru żelaza nie obserwuje się makrocytozy, dlatego istotne znaczenie ma kontrola stężeń kobalaminy i kwasu foliowego. Niedobór witaminy B<sub>12</sub> lub kwasu foliowego u chorych z IBD można zaobserwować szczególnie po resekcji jelita krętego<sup>(22)</sup>. Końcowy odcinek jelita krętego jest bowiem miejscem wchłaniania tych dwóch witamin. Z tego powodu na niedobory kobalaminy i kwasu foliowego narażeni są pacjenci po resekcji krętniczo-kątniczej, ze zmianami zapalnymi lub włóknieniem końcowego odcinka jelita cienkiego oraz z obecnością przetoki międzypętlowej przyczyniającej się do wyłączenia końcowego odcinka jelita cienkiego z pasaży<sup>(23)</sup>. Ponadto, poza wymienionymi powyżej przyczynami, niedobór kwasu foliowego może być spowodowany: lekami stosowanymi w ramach leczenia IBD (metotreksat, sulfasalazyna), żywieniem pozajelitowym oraz dietą ubogą w świeże warzywa. W ostatnich badaniach niedobór witaminy B<sub>12</sub> wykazano u 15–22% pacjentów z chorobą Leśniowskiego–Crohna i 2,8–7,5% chorych na wrzodziejące zapalenie jelita grubego. Deficyt kwasu foliowego występował odpowiednio u 22–28,8% i 4,3–8,6% chorych<sup>(22,24)</sup>.

Inne przyczyny niedokrwistości w IBD są znacznie rzadsze, a ich częstość występowania jest porównywalna do tej, którą stwierdza się w populacji ogólnej.

Ze względu na to, że etiologia niedokrwistości w IBD może być zróżnicowana, prawidłowo przeprowadzona diagnostyka pozwala skutecznie ją leczyć.

## ROZPOZNANIE I DIAGNOSTYKA RÓŻNICOWA NIEDOKRWISTOŚCI W IBD

Niedokrwistość to stan patologiczny, w którym liczba erytrocytów i ilość krążącej hemoglobiny są niewystarczające dla prawidłowego utlenowania tkanek i narządów<sup>(25)</sup>. O anemii można mówić wówczas, gdy obserwuje się zmniejszenie stężeń hemoglobiny, hematokrytu i liczby krwinek czerwonych o co najmniej dwa odchylenia standardowe od wartości prawidłowych. W tab. 2 przedstawiono minimalne prawidłowe wartości stężeń hemoglobiny i hematokrytu w zależności od płci i wieku, zgodne z założeniami Światowej Organizacji Zdrowia<sup>(26)</sup>. Kryteria te dotyczą populacji ogólnej, ale mają również zastosowanie u pacjentów z IBD i do takich wartości należy dążyć przy leczeniu niedokrwistości w tej grupie chorych<sup>(6)</sup>.

Grupa	Hemoglobina [g/dl]	Hematokryt [%]
Dzieci od 6 miesięcy do 5 lat	11	33
Dzieci 5–11 lat	11,5	34
Dzieci >12 lat	12	36
Kobiety niebędące w ciąży	12	36
Kobiety w ciąży	11	33
Mężczyźni	13	39

Tab. 2. Dolna granica normy dla stężeń hemoglobiny i wartości hematokrytu wg Światowej Organizacji Zdrowia<sup>(26)</sup>

Ze względu na fakt, że etiologia niedokrwistości w IBD jest zróżnicowana i jej przyczyny mogą się nakładać w różnych okresach choroby, odpowiednio przeprowadzona diagnostyka pozwala na ustalenie czynników etiologicznych i patomechanizmów doprowadzających do spadku stężenia hemoglobiny oraz umożliwia wybór skutecznej terapii.

Z praktycznego punktu widzenia w diagnostyce różnicowej etiologii niedokrwistości najbardziej przydatny jest jej podział oparty na średniej objętości erytrocytu (*mean corpuscular volume*, MCV). W uproszczeniu w przypadku mikrocytozy możemy mówić o niedokrwistości z niedoboru żelaza, w przypadku normocytozy – o niedokrwistości chorób przewlekłych, a w przypadku makrocytozy – o niedokrwistości z niedoboru witaminy B<sub>12</sub> lub kwasu foliowego. Ważnych informacji dostarcza ocena liczby retikulocytów, która informuje o zdolności odpowiedzi szpiku kostnego na rozwijającą się anemię oraz skuteczności zastosowanego leczenia. Zwiększona liczba retikulocytów wskazuje na prawidłowy przebieg tworzenia erytrocytów, podczas gdy niska lub normalna liczba retikulocytów może być związana z zaburzeniem erytropoezy lub chorobą szpiku kostnego. Przy podejrzeniu tła hemolitycznego niedokrwistości wskazane jest oznaczenie w surowicy aktywności dehydrogenazy mleczanowej (spadek), stężenia haptoglobiny (spadek) oraz stężenia bilirubiny niesprężonej (wzrost). Leukopenia, pancytopenia lub nieprawidłowości w rozmazie ręcznym krwi, takie jak neutropenia, obecność niedojrzałych prekursorów lub komórek włochatych, pozwalają ukierunkować diagnostykę na choroby hematologiczne.

W odniesieniu do epidemiologii niedokrwistości w IBD podstawą postępowania poza oceną parametrów morfologii krwi obwodowej jest ocena wskaźników metabolizmu żelaza. Sam pomiar stężenia żelaza w surowicy nie jest wystarczający do oceny gospodarki żelazowej. Stężenie żelaza cechuje się znaczną wewnątrzsobniczą zmiennością biologiczną oraz zmienia się w ciągu doby (wynik pomiaru w godzinach wieczornych jest o 20% mniejszy niż rano). Zmniejszenie stężenia żelaza obserwuje się zarówno w przypadku jego niedoboru w organizmie (deficyt żelaza, niedokrwistość z niedoboru żelaza), jak i w zaburzeniach udostępniania tego pierwiastka w odpowiedzi na stan zapalny (funkcjonalny niedobór żelaza, niedokrwistość chorób przewlekłych). Aby więc ocena gospodarki żelazowej była miarodajna, należy wykorzystać specyficzne parametry, które pozwalają na określenie ilości żelaza znajdującego się

w obiegu i w magazynach organizmu. W tym celu należy oznaczyć stężenie ferrytyny oraz saturację transferyny. Ponieważ ferrytyna jest białkiem ostrej fazy, jej stężenie musi być interpretowane w zależności od aktywności choroby (np. poprzez pomiar stężenia białka C-reaktywnego). O deficycie żelaza świadczą stężenie ferrytyny <30 µg/l i saturacja transferyny <16% u pacjentów bez biochemicznych wykładników stanu zapalnego. W przypadku aktywnego procesu zapalnego stężenie ferrytyny w granicach 100–800 µg/l przemawia za prawidłowymi zapasami żelaza w organizmie. Kryteriami rozpoznania niedokrwistości chorób przewlekłych są stężenie ferrytyny >100 µg/l i saturacja transferyny <16% przy obecności klinicznych lub biochemicznych wykładników stanu zapalnego. W sytuacji, gdy stężenie ferrytyny utrzymuje się w przedziale 30–100 µg/l, najbardziej prawdopodobne jest współistnienie niedokrwistości z niedoboru żelaza oraz niedokrwistości chorób przewlekłych. W różnicowaniu powyższych typów niedokrwistości pomocne mogą być kryteria przedstawione w tab. 3.

Wiarygodnym parametrem w diagnostyce różnicowej deficytów żelaza w przypadku współistnienia w organizmie stanu zapalnego jest stężenie rozpuszczalnego receptora transferyny (*soluble transferrin receptor*, sTfR). Zwiększone stężenie sTfR u osób z aktywnym stanem zapalnym przy prawidłowym stężeniu ferrytyny dostarcza informacji o niedostatecznej ilości żelaza w ustroju i tym samym o mieszanym charakterze deficytu żelaza<sup>(27)</sup>. Wykorzystanie oznaczenia sTfR w codziennej praktyce jest jednak ograniczone ze względu na małą dostępność pomiaru tego parametru w laboratoriach medycznych. Zgodnie z rekomendacjami European Crohn's and Colitis Organisation (ECCO) oraz wytycznymi Grupy Roboczej Krajowego Konsultanta w dziedzinie Gastroenterologii u chorych z IBD powinno się oznaczać co najmniej stężenia hemoglobiny, ferrytyny i białka C-reaktywnego co 6–12 miesięcy w okresie remisji choroby, natomiast w okresie

zwiększonej aktywności choroby takie oznaczenia powinny być wykonywane co 3 miesiące<sup>(28,29)</sup>. Zaleca się również oznaczanie stopnia saturacji transferyny, do którego niezbędne jest oznaczenie stężenia żelaza oraz całkowitej zdolności wiązania żelaza (*total iron binding capacity*, TIBC). U chorych obciążonych dużym ryzykiem niedoboru witaminy B<sub>12</sub> lub kwasu foliowego (po resekcjach jelita cienkiego lub z lokalizacją zmian w jelicie cienkim i z wytworzonym zbiornikiem jelitowym) oraz z makrocytozą stężenia witaminy B<sub>12</sub> i kwasu foliowego powinno się oznaczać przynajmniej raz w roku.

## LECZENIE

Cele leczenia niedokrwistości u chorych z IBD obejmują nie tylko normalizację stężenia hemoglobiny, ale przede wszystkim poprawę jakości życia, zmniejszenie liczby i skrócenie czasu trwania hospitalizacji oraz zapobieganie potrzebie przetoczeń krwi. Autorzy publikacji z 2017 roku zwrócili uwagę na fakt, że wyrównywanie deficytów żelaza w IBD wpływa na poprawę jakości życia nie tylko u pacjentów z anemią, ale również u chorych z deficytem żelaza<sup>(30)</sup>. Żelazo jest składnikiem nie tylko hemoglobiny i mioglobiny, ale również cytochromów i wielu enzymów, dlatego objawy jego deficytu mogą występować niezależnie od obecności anemii. Niedobór żelaza wpływa w istotny sposób na funkcje poznawcze, zaburzając zdolność uczenia się i zapamiętywania, może wywoływać zaburzenia snu, utratę libido czy zespół niespokojnych nóg<sup>(31)</sup>. Objawy deficytu żelaza to również suchość skóry, pęknięcia kącików ust, łamliwe, kruche paznokcie z podłużnym prążkowaniem oraz cienkie, łamliwe, łatwo wypadające włosy.

Obraz kliniczny niedokrwistości zależy od szybkości i stopnia jej narastania, a także od wielu czynników, które należy rozpatrywać indywidualnie w przypadku każdego chorego, a do których zaliczają się wiek, płeć, stan ogólny i schorzenia towarzyszące. Gdy niedokrwistość rozwija się powoli, organizm wytwarza mechanizmy adaptacyjne umożliwiające przystosowanie się tkanek do zmniejszonego zaopatrzenia w tlen, czego nie obserwuje się w sytuacji szybko narastającej utraty krwi. Istotną rolę w ujawnieniu się symptomów niedokrwistości odgrywa wydolność układu krążenia i układu oddechowego. U osoby młodej bez istotnych schorzeń objawy anemii mogą być odczuwalne dopiero przy spadku stężenia hemoglobiny do około 7–8 g/dl. Z kolei u osób w starszym wieku, szczególnie w sytuacji współistnienia niewydolności krążeniowo-oddechowej, symptomy kliniczne niedokrwistości mogą być obecne przy spadku stężenia hemoglobiny do 10–12 g/dl i ujawniają się stopniowo, początkowo po wysiłku, następnie zaś w spoczynku. Do typowych objawów niedokrwistości poza błądą skóry i błon śluzowych zalicza się osłabienie i łatwą męczliwość, tachykardię, duszność oraz bóle i zawroty głowy. Decyzja o rozpoczęciu i sposobie leczenia zależy od wielu czynników, spośród których najważniejsze to ogólny stan pacjenta, aktywność IBD, stopień nasilenia niedokrwistości oraz ryzyko potencjalnych skutków ubocznych terapii. Zgodnie z wytycznymi ECCO zastosowanie doustnych

Parametry laboratoryjne	Niedokrwistość		
	Z niedoboru żelaza	Chorób przewlekłych	Postać mieszana
Hemoglobina	↓	↓	↓
MCV	↓	Prawidłowe lub ↓	Prawidłowe lub ↓
Ferrytyna w surowicy	↓	↑	Prawidłowe lub ↑
Saturacja transferyny	↓	↓	↓
Rozpuszczalny receptor transferyny	↑	Prawidłowe	Prawidłowe lub ↑
Żelazo w surowicy	↓	↓	↓
Białko C-reaktywne	Prawidłowe	↑	↑

MCV (*mean corpuscular volume*) – średnia objętość erycytu.

Tab. 3. Różnicowanie niedokrwistości z niedoboru żelaza z niedokrwistością chorób przewlekłych



preparatów żelaza należy rozważyć u chorych w remisji, z łagodną niedokrwistością, u których nie obserwowano wcześniej działań niepożądanych takiej formy terapii (ból brzucha, nudności, biegunki, zaparcia). Doustna suplementacja żelaza jest najwygodniejszą formą leczenia w niedokrwistości z niedoboru żelaza, a leczenie powinno być kontynuowane przez 4–6 miesięcy po normalizacji morfologii krwi. Doustne preparaty żelaza występują w postaci soli żelaza  $Fe^{2+}$  (siarczan, glukonian, bursztynian) oraz wodorotlenków z jonem  $Fe^{3+}$ . Wodorotlenek żelaza nie wchodzi w interakcje z lekami ani nie tworzy nierozpuszczalnych związków ze składnikami pokarmowymi, dlatego może być przyjmowany niezależnie od posiłków. Żelazo dwuwartościowe, które zawierają najczęściej stosowane preparaty, ulega utlenianiu w świetle jelita, w wyniku czego powstają toksyczne dla błony śluzowej wolne rodniki hydroksylowe (reakcja Fentona). Związane z tym objawy nietolerancji – nudności, biegunka, zaparcia, wzdęcia i ból brzucha – mogą być przyczyną przerwania terapii u około 20% pacjentów z IBD<sup>(32,33)</sup>. Ma to szczególne znaczenie w tej grupie chorych, u których należy unikać stosowania preparatów żelaza o przedłużonym działaniu, ponieważ uwalniają one żelazo także w dalszych odcinkach jelita, gdzie nie jest wchłaniane<sup>(33)</sup>. Doustne preparaty żelaza mogą również wpływać na skład mikrobioty jelitowej oraz wzrost wartości markera stanu zapalnego w jelitach, czyli kalprotektyny<sup>(34)</sup>. Dlatego też za skuteczną dobową dawkę u chorych z IBD przyjmuje się 100 mg w przeliczeniu na żelazo elementarne.

W przypadku nietolerancji doustnych preparatów żelaza zalecana jest suplementacja dożylna. Zgodnie z wytycznymi ECCO oraz rekomendacjami Grupy Roboczej Krajowego Konsultanta w dziedzinie Gastroenterologii dożylną suplementację żelaza w leczeniu niedokrwistości należy zastosować u pacjentów z ciężkim rzutem IBD, przy niedokrwistości ze stężeniem hemoglobiny poniżej 10 g/dl, w przypadku wykazanej w przeszłości nieskuteczności lub nietolerancji doustnych preparatów tego pierwiastka oraz w trakcie terapii erytropoetyną<sup>(28,29)</sup>.

W metaanalizie opublikowanej w 2015 roku (13 artykułów, 2906 pacjentów z niedokrwistością w przebiegu IBD) zwrócono uwagę, że dożylna podaż żelaza była bardziej skuteczna w podwyższaniu stężenia hemoglobiny oraz ferrytyny w przypadku umiarkowanej i ciężkiej postaci niedokrwistości<sup>(35)</sup>. Przed rozpoczęciem dożylną suplementacji żelaza należy oszacować jego niedobór w organizmie. Dotychczas powszechnie stosowaną metodą była reguła Ganzoniego:

$$\text{niedobór żelaza (mg)} = \text{masa ciała (kg)} \times [\text{hemoglobina docelowa} - \text{hemoglobina aktualna (g/dl)}] \times 2,4 + \text{zapasowa pula żelaza (500 mg lub u osób o masie ciała <35 kg - 15 mg/kg)}$$

W odniesieniu do wyników najnowszych badań można stwierdzić, że wyliczony w ten sposób deficyt żelaza nie pokrywa się z realnym zapotrzebowaniem. Do takich wniosków doszli między innymi autorzy badania

Hemoglobina [g/dl]	Masa ciała <70 kg	Masa ciała >70 kg
>10	1000 mg	1500 mg
<10	1500 mg	2000 mg

Tab. 4. Uproszczony sposób szacowania niedoboru żelaza w organizmie<sup>(36)</sup>

klinicznego z zastosowaniem preparatu karboksymaltozy żelaza, w którym jedynie u 26,5% pacjentów podanie pełnej dawki leku (obliczonej zgodnie z formułą Ganzoniego) pozwoliło na uzyskanie stężenia ferrytyny w zakresie 100–800 µg/l.

Prostszy w użyciu i bardziej skuteczny sposób oszacowania deficytu żelaza zastosowano i porównano z formułą Ganzoniego w badaniu FERGICor<sup>(36)</sup>. Alternatywny sposób dawkowania żelaza opiera się na wyjściowym stężeniu hemoglobiny oraz masie ciała chorego (tab. 4). Wykorzystując tę metodę, należy pamiętać, że w przypadku pacjentów ze stężeniem hemoglobiny poniżej 7 g/dl wskazane jest podanie dodatkowej dawki 500 mg żelaza.

W zależności od substancji nośnej dla żelaza (zawsze jonu  $Fe^{3+}$ ) preparaty dożylnie różnią się właściwościami farmakologicznymi i biologicznymi, co w praktyce klinicznej przekłada się na maksymalną wielkość jednorazowej i całkowitej dawki, dopuszczalny czas jednorazowej infuzji oraz konieczność podania dawki testowej i ryzyko wystąpienia poważnych działań niepożądanych. Aktualnie dostępne na polskim rynku preparaty dożylnie to cukrzyż żelaza (Venofer), dekstran żelaza (Cosmofer), izomaltozyd żelaza (Monover) i żelazo w kompleksie z karboksymaltozą (Ferinject). Zastosowanie dożylnych preparatów żelaza wiąże się również z ryzykiem wystąpienia działań niepożądanych, spośród których najpoważniejsze to wstrząs anafilaktyczny, niedociśnienie, tachykardia i skurcz oskrzeli. Częstość ich występowania jest zróżnicowana w zależności od zastosowanego kompleksu żelaza<sup>(37)</sup>. Obecnie jedynie w przypadku zastosowania kompleksu wodorotlenku żelaza z dekstranem wymagana jest dawka testowa. Po zakończeniu wlewu każdego z preparatów żelaza zaleca się 30-minutową obserwację pacjenta. Znane są główne czynniki ryzyka reakcji nadwrażliwości, które obejmują: wcześniejszą reakcję na infuzję żelaza, zbyt dużą szybkość wlewu żelaza, alergię na leki, ciężką atopię, obecność układowej choroby zapalnej<sup>(37)</sup>. W ostatnim czasie ukazała się interesująca publikacja poświęcona tej tematyce. Praca opiera się na analizie retrospektywnej grupy ponad 6000 chorych z IBD, u których wykonano w sumie 37 168 infuzji dożylnych preparatów żelaza (średnio 3 razy). W ramach uzupełniania deficytów stosowano wszystkie dostępne na rynku formy dożylnego żelaza. Częstość występowania efektów ubocznych infuzji żelaza była niska. Tylko 1,3% pacjentów z IBD doświadczyło jakichkolwiek działań niepożądanych. Najwięcej (76) przypadków dotyczyło niedociśnienia. Ryzyko wystąpienia najpoważniejszego działania niepożądanego, czyli wstrząsu anafilaktycznego, zostało określone na 0,24 na 1000 infuzji żelaza. Skutkiem ubocznym

dożylniej suplementacji żelaza, którego nie analizowano we wspomnianej powyżej pracy, jest hipofosfatemia. Ryzyko rozwoju hipofosfatemii jest zwiększone w przypadku częstych infuzji żelaza, wyjściowo niskiego stężenia ferrytyny oraz współistnienia niedożywienia<sup>(38)</sup>.

Decyzja co do wyboru rodzaju preparatu żelaza i drogi jego podania powinna być podejmowana indywidualnie w przypadku każdego chorego i opierać się na obowiązujących wytycznych. Normalizacja lub wzrost stężenia hemoglobiny o co najmniej 2 g/dl po 4 tygodniach świadczy o prawidłowej odpowiedzi na zastosowany preparat żelaza (doustny lub dożylny). Brak efektu na terapię dożylną dużymi dawkami żelaza (ocena po 4 tygodniach leczenia) upoważnia do rozważenia podania leków stymulujących erytropoezę (epoetyna  $\alpha$  i  $\beta$ , darbepoetyna  $\alpha$ ). Takie postępowanie umożliwia wykorzystanie w pełni podanego dożylnie żelaza w mechanizmie pobudzenia przez erytropoetynę komórek prekursorowych układu czerwonekrwinkowego oraz zapobiega uwięzieniu żelaza w układzie siateczkowo-śródbłonkowym. Zastosowanie preparatów stymulujących erytropoezę jest jak najbardziej uzasadnione w przypadku niedokrwistości chorób przewlekłych, szczególnie przy stężeniu hemoglobiny poniżej 10 g/dl. Należy jednak pamiętać, że zasadnicze znaczenie ma leczenie choroby podstawowej, które prowadzi do opanowania stanu zapalnego i normalizacji mechanizmów odpowiedzialnych za gospodarkę żelazową. W przypadku objawowej lub ciężkiej niedokrwistości (stężenie hemoglobiny poniżej 7 g/dl) wskazane jest w pierwszej kolejności przetoczenie krwi. W ciężkim rzucie IBD należy przetaczać krew do uzyskania stężenia hemoglobiny powyżej 10 g/dl<sup>(39)</sup>. Trzeba jednak pamiętać, że powtarzanie transfuzji krwi zwiększa ryzyko wytwarzania przeciwciał, dlatego ich stosowanie powinno być ograniczone do wyjątkowych, nagłych przypadków. Po przetoczeniu krwi należy kontrolować stan chorego z IBD i zaplanować dożylną suplementację żelaza, nawet gdy stężenie hemoglobiny będzie prawidłowe.

Po zakończeniu leczenia niedokrwistości u pacjentów z IBD zaleca się wykonywanie przez co najmniej rok co 3 miesiące kontrolnych oznaczeń stężeń hemoglobiny, ferrytyny, białka C-reaktywnego oraz saturacji transferyny. Postępowanie takie ma zapobiegać nawrotowi niedoboru żelaza, który obserwowano u 50% chorych z IBD po 10 miesiącach od zakończenia leczenia<sup>(36)</sup>. Ryzyko to jest tym mniejsze, im wyższe stężenie ferrytyny zostanie osiągnięte po zakończeniu leczenia (najlepiej  $>400 \mu\text{g/l}$ )<sup>(40)</sup>. Zgodnie z obowiązującymi wytycznymi ECCO ponowne dożylnie podanie żelaza należy rozważyć w momencie, gdy stężenie ferrytyny spadnie poniżej  $100 \mu\text{g/l}$  lub stężenie hemoglobiny będzie niższe niż 12 g/dl u kobiet lub 13 g/dl u mężczyzn. Z kolei podanie zbyt dużej łącznej dawki żelaza zwiększa ryzyko jatrogennej hemosyderozy, której wystąpienie w przypadku pacjentów z IBD i skłonnością do przewlekłego krwawienia jest mało prawdopodobne. Na przeładowanie organizmu żelazem wskazują stężenie ferrytyny powyżej  $800 \mu\text{g/l}$  oraz saturacja transferyny powyżej 50%.

W przypadku wykazania deficytów witaminy  $B_{12}$  lub kwasu foliowego należy rozpocząć ich uzupełnianie. Niedobór witaminy  $B_{12}$  może prowadzić do wystąpienia zaburzeń funkcji poznawczych, a ponadto do depresji, manii, zmienności nastroju bądź urojeń. W obrazie klinicznym niedoboru kobalaminy dominują objawy neurologiczne, których nasilenie nie jest bezpośrednio skorelowane z ciężkością niedokrwistości. Parestezje rąk i stóp, drętwienie kończyn, niestabilność chodu wskutek zaburzeń czucia głębokiego, osłabienie wzroku czy zaburzenia odruchów ścięgnistych i pozapiramidowych to najczęstsze manifestacje niedoboru witaminy  $B_{12}$ . Ponadto w badaniu przedmiotowym można zaobserwować wczesne siwienie włosów i gładki ciemnoczerwony język, a chory uskarża się na pieczenie języka i utratę smaku. Manifestacje kliniczne niedoboru kwasu foliowego, niezwiązane bezpośrednio z niedokrwistością, są takie same jak opisane powyżej w przebiegu niedoboru witaminy  $B_{12}$ , z wyjątkiem objawów neurologicznych.

Leczenie niedoboru witaminy  $B_{12}$  polega na domięśniowym podawaniu cyjanokobalaminy w dawce  $1000 \mu\text{g}$  raz dziennie przez 7–14 dni, a następnie raz w tygodniu przez 4–8 tygodni. Leczenie podtrzymujące ( $1000 \mu\text{g}$  raz na miesiąc) jest zalecane w sytuacji trwałego zaburzenia wchłaniania. W niedokrwistości z niedoboru kwasu foliowego stosuje się suplementację doustną przez 1–4 miesiące lub do czasu normalizacji wskaźników hematologicznych. Wielkość dawki kwasu foliowego zależy od etiologii niedokrwistości i najczęściej mieści się w granicach 5–20 mg/d.

## PODSUMOWANIE

Potrzeba leczenia niedokrwistości w przebiegu nieswoistych chorób zapalnych jelit wydaje się jednoznaczna. Należy pamiętać, że etiologia niedokrwistości w IBD jest zróżnicowana i przyczyny anemii mogą współistnieć w zależności od okresu choroby. Najczęściej są to jednak niedokrwistość z niedoboru żelaza oraz niedokrwistość chorób przewlekłych. Ważne jest również wykluczenie deficytów witaminy  $B_{12}$  i kwasu foliowego. Prawidłowo przeprowadzona diagnostyka, mająca na celu określenie rodzaju niedokrwistości i zaburzeń leżących u jej podłoża, ma kluczowe znaczenie w ustaleniu dalszego schematu postępowania i decyzji terapeutycznych co do sposobu leczenia niedokrwistości u chorych z IBD.

Skuteczne leczenie niedokrwistości pozwala na poprawę jakości życia pacjentów z IBD, która jest osiągnięta niezależnie od klinicznej aktywności choroby. Świadome monitorowanie chorych z IBD pod kątem obecności niedokrwistości, deficytów żelaza, a także prawidłowo prowadzone leczenie anemii pozwalają na optymalizację terapii oraz obniżenie całkowitych kosztów leczenia.

**Konflikt interesów**

Autorzy nie zgłaszają żadnych finansowych ani osobistych powiązań z innymi osobami lub organizacjami, które mogłyby negatywnie wpłynąć na treść publikacji oraz rościć sobie prawo do tej publikacji.

**Piśmiennictwo**

1. Ardizzone S, Puttini PS, Cassinotti A et al.: Extraintestinal manifestations of inflammatory bowel disease. *Dig Liver Dis* 2008; 40 Suppl 2: S253–S259.
2. Vavricka SR, Brun L, Ballabeni P et al.: Frequency and risk factors for extraintestinal manifestations in the Swiss inflammatory bowel disease cohort. *Am J Gastroenterol* 2011; 106: 110–119.
3. Wilson A, Reyes E, Ofman J: Prevalence and outcomes of anemia in inflammatory bowel disease: a systematic review of the literature. *Am J Med* 2004; 116 Suppl 7A: S44–S49.
4. Voegtlin M, Vavricka SR, Schoepfer AM et al.; Swiss IBD Cohort Study: Prevalence of anaemia in inflammatory bowel disease in Switzerland: a cross-sectional study in patients from private practices and university hospitals. *J Crohns Colitis* 2010; 4: 642–648.
5. Burisch J, Vegh Z, Katsanos KH et al.; EpiCom study group: Occurrence of anaemia in the first year of inflammatory bowel disease in a European population-based inception cohort – an ECCO-EpiCom study. *J Crohns Colitis* 2017; 11: 1213–1222.
6. Gasche C, Berstad A, Befriss R et al.: Guidelines on the diagnosis and management of iron deficiency and anemia in inflammatory bowel diseases. *Inflamm Bowel Dis* 2007; 13: 1545–1553.
7. Peyrin-Biroulet L, Lopez A, Cummings JRF et al.: Review article: treating-to-target for inflammatory bowel disease-associated anaemia. *Aliment Pharmacol Ther* 2018; 48: 610–617.
8. Wells CW, Lewis S, Barton JR et al.: Effects of changes in hemoglobin level on quality of life and cognitive function in inflammatory bowel disease patients. *Inflamm Bowel Dis* 2006; 12: 123–130.
9. Pizzi LT, Weston CM, Goldfarb NI et al.: Impact of chronic conditions on quality of life in patients with inflammatory bowel disease. *Inflamm Bowel Dis* 2006; 12: 47–52.
10. Papay P, Hackner K, Vogelsang H et al.: High risk of transfusion-induced alloimmunization of patients with inflammatory bowel disease. *Am J Med* 2012; 125: 717.e1–717.e8.
11. Weiss G, Gasche C: Pathogenesis and treatment of anemia in inflammatory bowel disease. *Haematologica* 2010; 95: 175–178.
12. Gomollón F, Gisbert JP: Anemia and inflammatory bowel diseases. *World J Gastroenterol* 2009; 15: 4659–4665.
13. Reinisch W, Staun M, Bhandari S et al.: State of the iron: how to diagnose and efficiently treat iron deficiency anemia in inflammatory bowel disease. *J Crohns Colitis* 2013; 7: 429–440.
14. Goldenberg BA, Graff LA, Clara I et al.: Is iron deficiency in the absence of anemia associated with fatigue in inflammatory bowel disease? *Am J Gastroenterol* 2013; 108: 1392–1397.
15. Alves RA, Miszputen SJ, Figueiredo MS: Anemia in inflammatory bowel disease: prevalence, differential diagnosis and association with clinical and laboratory variables. *Sao Paulo Med J* 2014; 132: 140–146.
16. de la Morena F, Gisbert JP: [Anemia and inflammatory bowel disease]. *Rev Esp Enferm Dig* 2008; 100: 285–293.
17. Weiss G, Goodnough LT: Anemia of chronic disease. *N Engl J Med* 2005; 352: 1011–1023.
18. Nemeth E, Tuttle MS, Powelson J et al.: Hcpidin regulates cellular iron efflux by binding to ferroportin and inducing its internalization. *Science* 2004; 306: 2090–2093.
19. Knutson MD, Oukka M, Koss LM et al.: Iron release from macrophages after erythrophagocytosis is up-regulated by ferroportin 1 overexpression and down-regulated by hepcidin. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2005; 102: 1324–1328.
20. Dudkowiak R, Neubauer K, Poniewierka E: Hcpidin and its role in inflammatory bowel disease. *Adv Clin Exp Med* 2013; 22: 585–591.
21. Taffet SL, Das KM: Sulfasalazine. Adverse effects and desensitization. *Dig Dis Sci* 1983; 28: 833–842.
22. Alkhouri RH, Hashmi H, Baker RD et al.: Vitamin and mineral status in patients with inflammatory bowel disease. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2013; 56: 89–92.
23. Bermejo F, Algaba A, Guerra I et al.: Should we monitor vitamin B<sub>12</sub> and folate levels in Crohn's disease patients? *Scand J Gastroenterol* 2013; 48: 1272–1277.
24. Yakut M, Ustün Y, Kabaçam G et al.: Serum vitamin B<sub>12</sub> and folate status in patients with inflammatory bowel diseases. *Eur J Intern Med* 2010; 21: 320–323.
25. Beutler E, Waalen J: The definition of anemia: what is the lower limit of normal of the blood hemoglobin concentration? *Blood* 2006; 107: 1747–1750.
26. World Health Organization: WHO, UNICEF and UNU 1998. Iron deficiency anemia: prevention, assessment and control. Report of a joint WHO/UNICEF/UNU Consultation. Geneva 1998.
27. Skikne BS, Punnonen K, Caldron PH et al.: Improved differential diagnosis of anemia of chronic disease and iron deficiency anemia: a prospective multicenter evaluation of soluble transferrin receptor and the sTfR/log ferritin index. *Am J Hematol* 2011; 86: 923–927.
28. Dignass AU, Gasche C, Bettenworth D et al.: European consensus on the diagnosis and management of iron deficiency and anaemia in inflammatory bowel diseases. *J Crohns Colitis* 2015; 9: 211–222.
29. Kaniewska M, Bartnik W, Gonciarz M et al.: Iron deficiency anaemia in patients with inflammatory bowel disease: National Consultant for Gastroenterology Working Group Recommendations. *Prz Gastroenterol* 2014; 9: 259–263.
30. Eliadou E, Kini G, Huang J et al.: Intravenous iron replacement improves quality of life in hypoferritemic inflammatory bowel disease patients with and without anemia. *Dig Dis* 2017; 35: 444–448.
31. Gisbert JP, Gomollón F: Common misconceptions in the diagnosis and management of anemia in inflammatory bowel disease. *Am J Gastroenterol* 2008; 103: 1299–1307.
32. Goldberg ND: Iron deficiency anemia in patients with inflammatory bowel disease. *Clin Exp Gastroenterol* 2013; 6: 61–70.
33. Kulnigg S, Gasche C: Systematic review: managing anaemia in Crohn's disease. *Aliment Pharmacol Ther* 2006; 24: 1507–1523.
34. Zimmermann MB, Chassard C, Rohner F et al.: The effects of iron fortification on the gut microbiota in African children: randomized control trial in Cote d'Ivoire. *Am J Clin Nutr* 2010; 92: 1406–1415.
35. Nielsen O, Ainsworth M, Coskun M et al.: Management of iron-deficiency anemia in inflammatory bowel disease: a systemic review. *Medicine* 2015; 94: e963.
36. Evstatiev R, Alexeeva O, Bokemeyer B et al.: Ferric carboxymaltose prevents recurrence of anemia in patients with inflammatory bowel disease. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2013; 11: 269–277.
37. Rampton D, Folkersen J, Fishbane S et al.: Hypersensitivity reactions to intravenous iron: guidance for risk minimization and management. *Haematologica* 2014; 99: 1671–1676.
38. Bager P, Hvas C, Dahlerup J: Drug-specific hypophosphatemia and hypersensitivity reactions following different intravenous iron infusions. *Br J Clin Pharmacol* 2017; 83: 1118–1125.
39. Harbord M, Eliakim R, Bettenworth D et al.; European Crohn's and Colitis Organisation [ECCO]: Third European Evidence-based Consensus on Diagnosis and Management of Ulcerative Colitis. Part 2: Current Management. *J Crohns Colitis* 2017; 11: 769–784.
40. Kulnigg S, Teischinger L, Dejaco C et al.: Rapid recurrence of IBD-associated anemia and iron deficiency after intravenous iron sucrose and erythropoietin treatment. *Am J Gastroenterol* 2009; 104: 1460–1467.